

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VASCULOCIS 10 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 10 mg d'albumine humaine plasmatique.

Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Excipient à effet notoire:

Chaque flacon contient 3,6 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation pharmaceutique.

Poudre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après radiomarquage avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, ce produit est utilisé pour la ventriculographie radioisotopique (au premier passage), la ventriculographie radioisotopique planaire (à l'équilibre) et l'imagerie tomographique des cavités (en mode synchronisé).

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament radiopharmaceutique est destiné à être utilisé uniquement dans un service de médecine nucléaire habilité et ne doit être manipulé que par des personnes autorisées.

Posologie

Adultes :

Chez un patient d'environ 70 kg, l'activité recommandée est de 350 à 1000 MBq.

Posologie pédiatrique :

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être envisagée avec prudence, sur la base des besoins cliniques et après une évaluation du rapport bénéfice/risque dans ce groupe de patients. Les activités à administrer chez l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées conformément aux recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM – mai 2008), en utilisant la formule suivante et le facteur de correction correspondant à la masse corporelle du jeune patient (Tableau 1).

Activité recommandée [MBq] = 56,0 x Facteur de correction (Tableau 1)

Tableau 1

Masse corporelle	Facteur de correction	Masse corporelle	Facteur de correction	Masse corporelle	Facteur de correction
3 kg	= 1*	22 kg	= 5,29	42 kg	= 9,14
4 kg	= 1,14*	24 kg	= 5,71	44 kg	= 9,57
6 kg	= 1,71	26 kg	= 6,14	46 kg	= 10,00
8 kg	= 2,14	28 kg	= 6,43	48 kg	= 10,29
10 kg	= 2,71	30 kg	= 6,86	50 kg	= 10,71
12 kg	= 3,14	32 kg	= 7,29	52-54 kg	= 11,29
14 kg	= 3,57	34 kg	= 7,72	56-58 kg	= 12,00
16 kg	= 4,00	36 kg	= 8,00	60-62 kg	= 12,71
18 kg	= 4,43	38 kg	= 8,43	64-66 kg	= 13,43
20 kg	= 4,86	40 kg	= 8,86	68 kg	= 14,00

*Chez le très jeune enfant (moins d'un an), une activité minimale de 80 MBq est nécessaire à l'obtention d'images de qualité satisfaisante.

Mode d'administration

Ce médicament doit être reconstitué avant administration au patient.
La solution marquée doit être administrée par voie intraveineuse.

Pour ventriculographie radioisotopique au premier passage : la solution d'albumine humaine plasmatique (^{99m}Tc) est injectée rapidement en embol (1 à 2 mL).

Pour les instructions sur la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images :

L'acquisition des images commence pendant l'injection du produit (images de premier passage) et continue pendant 10 à 15 minutes (images à l'équilibre).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1, ou à l'un des composants du radiopharmaceutique marqué.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté si nécessaire.

Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du bénéfice/risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique requise.

Population pédiatrique

Pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2.

L'indication doit être considérée avec prudence, car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants.

Mises en garde spécifique :

Ce produit ne doit pas être injecté dans le liquide céphalo-rachidien pour myéloscintigraphie ou cisternographie.

Ce produit est un dérivé du sang humain.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre d'étapes efficaces pour l'inactivation /élimination virale dans le procédé de fabrication.

Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmettre des agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Aucun cas de contamination virale par l'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et selon des procédés établis n'a été rapporté.

Il est obligatoire qu'à chaque administration de Vasculocis à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soit enregistré de façon à établir un lien entre le patient et le lot du produit utilisé.

Mise en garde liée aux excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune connue à ce jour.

4.6. Grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer

Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez la femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute, quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

L'administration d'un radionucléide à une femme enceinte implique également une irradiation du fœtus. Un examen de ce type ne doit être réalisé chez une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue, si le bénéfice probable excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant l'administration de radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il est nécessaire d'envisager la possibilité de retarder l'examen après la fin de l'allaitement ou de se demander si le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié en terme de passage de radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après administration et le lait tiré doit être éliminé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Concernant les mises en garde et précautions d'emploi vis-à-vis des agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA et par fréquence.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : hypersensibilité, œdème de la face

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : vertige

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée: tachycardie

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : collapsus circulatoire, vasodilatation, hypotension, bouffée congestive

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : dyspnée

Une exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou un risque d'anomalies congénitales.

La dose efficace étant de 6,1 mSv quand la radioactivité maximale recommandée est de 1 000 MBq, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

En cas d'administration d'une activité excessive d'albumine technétée (^{99m}Tc), la dose délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée avec des mictions fréquentes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, appareil cardiovasculaire, Code ATC : V09GA04.

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, l'albumine humaine technétée (^{99m}Tc), n'a aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'albumine humaine sérique est un des composants naturels du sang. Elle se maintient dans la circulation pendant au moins 4 heures.

On n'observe pas de concentration importante de radioactivité en dehors de l'espace vasculaire, sauf dans les organes excrétoires (reins et vessie).

5.3. Données de sécurité préclinique

Le produit utilisé, contenant 10 mg d'albumine humaine sérique et 0,02 mg de chlorure stanneux dihydraté, lors des études précliniques représente une dose de 126 mg d'albumine par kg de masse corporelle. Cette dose, qui correspond à environ 900 fois la dose pondérale chez l'homme, n'a provoqué aucune mort, ni aucune réaction chez les souris et les rats, après injection intraveineuse.

Des études de toxicité après des administrations répétées ont été menées chez le rat. Elles n'ont pas mis en évidence de variations significatives dans le comportement des animaux et des paramètres hématologiques et biochimiques après administration intraveineuse pendant 14 jours de doses équivalentes à 50 à 100 fois la dose humaine de 0,14 mg/kg.

Aucun effet pathologique n'a pu être mis en évidence sur les principaux organes.

Ce produit n'est pas destiné à être administré de façon régulière ou continue.

Des études de développement, de mutagénèse, de tératogénèse et de cancérogénèse à long terme n'ont pas été réalisées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure stanneux dihydraté

Chlorure de sodium

Azote

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3. Durée de conservation

1 an à compter de la date de fabrication.

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur ainsi que sur chaque flacon.

Conserver le produit radiomarké à une température ne dépassant pas 25 °C et utiliser dans les 8 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver la trousse au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL (verre brun type I), fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : Boîte de 5 flacons multidose.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un environnement clinique. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et / ou licences appropriées par l'organisation officielle compétente.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être manipulés par l'utilisateur d'une manière qui satisfait aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Le contenu du flacon est destiné à être utilisé uniquement pour la préparation d'albumine humaine technétée (^{99m}Tc). Il ne doit pas être administré directement au patient sans avoir été d'abord soumis à la procédure de radiomarquage.

Pour les instructions sur la préparation extemporanée du médicament avant l'administration, voir rubrique 12.

Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être menées d'une façon minimisant le risque de contamination du produit et l'irradiation des opérateurs.

Le contenu de la trousse avant marquage n'est pas radioactif. Cependant, après ajout de la solution injectable de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), la préparation finale doit être maintenue dans un blindage approprié.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc... Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CIS BIO INTERNATIONAL

RN 306 - Saclay

B.P. 32

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- CIP 560 988 1 ou 34009 560 988 1 1: 10,02 mg de poudre en flacon (verre).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 02 juin 1998

Date de renouvellement de l'autorisation : 02 mars 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2015

11. DOSIMETRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est produit au moyen d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et décroît avec l'émission de rayonnement gamma d'une énergie moyenne de 140 keV et une demi-vie de 6,02 heures en technétium (^{99}Tc) qui, en raison de sa longue demi-vie de $2,13 \times 10^5$ ans peut être considéré comme quasi-stable.

Selon les publications 53, 60 et 80 de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique), les doses de radiation absorbées par les patients sont les suivantes :

Organe	DOSE ABSORBÉE PAR ACTIVITÉ ADMINISTRÉE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Coeur	0,02	0,025	0,036	0,054	0,092
Rate	0,014	0,016	0,026	0,04	0,076
Poumons	0,013	0,016	0,026	0,041	0,076
Surfaces osseuses	0,0089	0,012	0,022	0,036	0,071
Surrénales	0,0083	0,01	0,016	0,025	0,047
Reins	0,0081	0,0097	0,015	0,024	0,044
Moelle osseuse	0,0075	0,009	0,013	0,02	0,035
Foie	0,0073	0,0087	0,014	0,021	0,037
Pancréas	0,0064	0,0077	0,012	0,017	0,03
Paroi gastrique	0,0051	0,0065	0,01	0,014	0,025
Thyroïde	0,0049	0,0073	0,012	0,019	0,035
Intestin grêle	0,0048	0,0058	0,0088	0,013	0,024
Utérus	0,0048	0,0057	0,0085	0,013	0,023
Paroi côlon supérieur	0,0047	0,006	0,0086	0,014	0,023
Seins	0,0046	0,0047	0,0074	0,011	0,02
Ovaires	0,0044	0,0057	0,0085	0,013	0,023
Paroi côlon inférieur	0,0042	0,0056	0,0086	0,012	0,023
Paroi vésicale	0,004	0,0058	0,0081	0,011	0,021
Autres tissus	0,004	0,0047	0,0069	0,011	0,02
Testicules	0,0029	0,0039	0,0057	0,0088	0,016
Dose Efficace (mSv/MBq)	0,0061	0,0077	0,012	0,018	0,033

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 1000 MBq de solution d'albumine humaine technétée (^{99m}Tc) (dose maximale recommandée) pour un adulte sain pesant 70 kg est d'environ 6,1 mSv.

Pour une activité administrée de 1000 MBq, la dose de radiation pour un organe cible comme le cœur est de 20 mGy et les doses de radiations pour les organes critiques tels que surrénales, reins, foie et rate sont respectivement de 8,3 ; 8,1 ; 7,3 et 14 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Les solutions doivent être prélevées à travers le bouchon à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un système automatique agréé.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Méthode de préparation

La solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium utilisée doit être conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Utiliser une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium fraîchement éluee (**moins de 2 heures**), obtenue à partir d'un générateur ayant déjà été élué **dans les dernières 24 heures**.

Prendre un flacon de la trousse et le placer dans une protection de plomb appropriée.

A l'aide d'une seringue, introduire à travers le bouchon, 1 à 8 ml de solution injectable stérile et apyrogène de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, l'activité utilisée variant, en fonction du volume utilisé, de 90 à 2 200 MBq.

Ne pas utiliser d'aiguille de mise à l'air, le mélange lyophilisé étant sous atmosphère d'azote.

Après introduction du volume désiré de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, prélever, sans enlever l'aiguille du bouchon, un volume équivalent d'azote afin d'éviter toute surpression dans le flacon.

Agiter à plusieurs reprises afin de dissoudre le lyophilisat, puis laisser reposer pendant 20 minutes environ.

La préparation obtenue est une solution limpide et incolore, de pH compris entre 2,0 et 6,5.

La limpidité, le pH, l'activité et la pureté radiochimique de la solution obtenue sont contrôlés avant utilisation.

Le flacon ne doit jamais être débouché. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles à usage unique.

Contrôle de qualité

La qualité du marquage (pureté radiochimique) peut être contrôlée selon la méthode suivante :

Méthode

Chromatographie ascendante sur papier.

Matériel et réactifs

1- Feuilles à chromatographie

Feuilles Whatman 1 ou similaire de longueur suffisante et d'une largeur au moins égale à 2,5 cm.

Sur chaque feuille, tracer 2 fines lignes parallèles aux extrémités, l'une appelée "ligne de dépôt" à 2,5 cm, l'autre appelée "ligne de solvant" à 15 cm de la "ligne de dépôt".

2- Phase mobile

Méthanol / eau (80/20)

3- Cuves à chromatographie

Cuves à chromatographie en verre, dont les dimensions sont en rapport avec celles des feuilles à utiliser, munies d'un couvercle assurant une fermeture étanche.

4- Divers

Pincettes, seringues, aiguilles, unité de comptage appropriée.

Protocole

1- Introduire dans la cuve à chromatographie un volume de phase mobile tel que la hauteur du liquide soit de 2 cm.

2- A l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, déposer sur la "ligne de dépôt" de la feuille une goutte de la préparation et laisser sécher à l'air.

3- A l'aide des pincettes, introduire verticalement une feuille dans la cuve à chromatographie, "ligne de dépôt" vers le bas. Fermer la cuve et laisser le solvant migrer jusqu'à la "ligne de solvant".

4- A l'aide des pincettes, retirer la bande de papier et laisser sécher à l'air.

5- Déterminer la distribution de la radioactivité le long du chromatogramme à l'aide d'un détecteur approprié.

Identifier chaque tache radioactive par le calcul du Rf. Le Rf de la solution d'albumine humaine technétée (^{99m}Tc) est 0, celui de l'ion pertechnétate (^{99m}Tc) technétium libre) est 0,6.

Mesurer la radioactivité de chaque tache à l'aide du détecteur.

6- Calcul

Calculer le pourcentage d'albumine humaine technétée (^{99m}Tc) (pureté radiochimique) :

$$\% \text{ albumine humaine technétée } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 0}}{\text{Radioactivité totale de la feuille}} \times 100$$

Calculer le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) libre :

$$\% \text{ technétium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libre} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 0,6}}{\text{Radioactivité totale de la feuille}} \times 100$$

7- La pureté radiochimique doit être au moins égale à 95%.

Ne pas utiliser la solution radiomarquée si la pureté radiochimique est inférieure à 95 %.

Les étiquettes détachables prévues à l'article R. 5121-184 permettent d'assurer la traçabilité du médicament jusqu'à l'administration aux patients.

Un jeu de 3 étiquettes détachables ($\times 50$) est prévu dans la boîte du Vasculocis.

Un jeu doit correspondre à un patient.

Un bordereau de délivrance doit être élaboré par la personne en charge de la délivrance.

Ce bordereau est défini à l'article R. 5121-187 et R.5121-188 du Code de la Santé Publique et doit porter les mentions suivantes :

- Le nom du prescripteur et le service auquel il appartient ;
- Les nom, prénom(s) et date de naissance du patient auquel le médicament est destiné ;
- Les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur ;
- La date de délivrance ;
- Les quantités délivrées.

La personne en charge de la délivrance doit coller sur le bordereau de délivrance l'une des trois étiquettes détachables prévues par patient et contenues dans la boîte de VASCULOCIS.

Au sein du service, la personne administrant le médicament doit compléter le bordereau en y portant les informations suivantes :

- Les nom, prénom(s) et date de naissance du patient ;
- La date d'administration ;
- L'activité administrée.

La personne administrant le médicament doit détacher les deux étiquettes restantes :

- l'une sera apposée sur le bordereau de délivrance ;
- l'autre sera apposée dans le dossier patient.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.